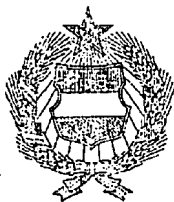


MAGYAR
NÉPKÜZTARSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

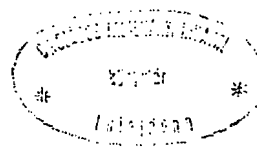
157325

Nemzetközi osztályozás:
C 07 d₂

Bejelentés napja: 1968. IX. 18. (RI-347)

Közzététel napja: 1969. X. 22.

Megjelent: 1970. X. 20.



Feltalálók: Benke Béla okl. vegyészmérnök,
Jäger Sándor okl. vegyészmérnök,
Dr. Szporny László orvos,
Dr. Pálos Eva orvos,
Lenkefi Zoltáné technikus,
Visky György okl. vegyészmérnök,
Budapest

Tulajdonos:
Richter Gedeon
Vegyészeti Gyár Rt.,
Budapest

Eljárás N-[1-(β -helyettesített etil)-4-piperidil]-alkánsavamidok előállítására

1

A találmány piperidil-alkánsavamidszármazékok előállítására vonatkozik; közelebbről megjelölve, a találmány tárgya új eljárás az értékes farmakológiai tulajdonságú vegyületekként ismert N-[1-(β -helyettesített etil)-4-piperidil]-alkánsavamidok előállítására.

Ismeretes, hogy egyes N-[1-(β -helyettesített etil)-4-piperidil]-alkánsavamidok nagyhatású fájdalomcsillapítók, amelyek — így elsősorban az N-[1-(β -feniletill)-4-piperidil]-propionamid — a sebészeti analgézisban kerülnek alkalmazásra.

E vegyületek előállítására az irodalom P. A. J. Janssen eljárását ismerteti (Chem. Abs. 1965. 14635b), amely szerint 1-benzil-4-piperidionból anilinnel vagy valamely magban helyettesített anilinnel a megfelelő N-(1-benzil-4-piperidil)-anilin származékot állítják elő, ezt litiumalumíniumhidriddel N-(1-benzil-4-piperidil)-anilinná redukálják, ez utóbbit a kívánt alkánsav anhidridjével acilezik, a kapott N-(1-benzil-4-piperidil)-alkánsav-anilidet katalitikus hidrogénezéssel debenzilezik és az így nyert N-(4-piperidil)-alkánsav-anilidet valamely β -helyettesített etilhalogéniddel, pl. β -feniletill-kloriddal alkilezik a piperidin gyűrű N-atomján. Ez az öt reakciólépésből álló, bonyolult és eléggé nehézkes eljárás iparilag kényelmetlen műveleteket, pl. litiumalumíniumhidriddel éteres közegben lefolytatott redukációt igényel és vi-

2

szonylag gyenge, a kiinduló benzilpiperidionra számítva 15—20%-os termelési hányadokat ad.

A találmány az ilyen vegyületek ismert előállítási eljárásának e hátrányait kiküszöbölve, az említett vegyületek sokkal egyszerűbb, ipari megvalósítás szempontjából jóval előnyösebb módon, nagyobb termelési hányadokkal történő előállítását teszi lehetővé.

Azt találtuk, hogy a csatolt rajz szerinti (I) általános képletnek megfelelő N-[1-(β -helyettesített etil)-4-piperidil]-alkánsavamidok — e kép-

15 R_1 alkil-, cikloalkil- vagy fenil-csoportot,

15 R_2 alkil-, anilil-, fenil-, alkilfenil- vagy alkoxifenil-csoportot,

R_3 alkilcsoportot képvisel —

20 egyszerű és előnyös eljárással állíthatók elő oly módon, hogy valamely a csatolt rajz szerinti (II) általános képletnek megfelelő 1-(β -helyettesített etil)-4-piperidiont — R_1 jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — valamely az előállítani kívánt (I) képletű vegyület R_2 csoportját tartalmazó R_3 -NH₂ általános képletű primér aminnal reagáltatjuk, a kapott (III) általános képletű N-[1-(β -helyettesített etil)-4-piperidil]-amint — ahol R_1 és R_2 jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — alkoholos közegben alkálifémmel a

megfelelő (IV) általános képletű N-[1-(β -helyettesített etil)-4-piperidil]-aminná redukáljuk és ezt valamely szerves savanhidriddel vagy sav-halogeniddal a kívánt (I) általános képletű végtermékké acilezzük.

A fenti reakciósorozat első lépése, a (II) általános képletű 1-(β -helyettesített etil)-4-piperidonnak a primér aminnal való reagáltatása célszerűen apoláros szerves oldószerben, savas katalizátor jelenlétében folytatható le; a reakció néhány órai forralás alatt simán és igen jó hozammal megy végbe. A kapott (III) általános képletű piperidilén-vegyület közvetlenül az apoláros oldószert tartalmazó reakcióközegben redukálható alkálifém, pl. fémnátrium és alkohol, pl. etanol hozzáadása útján. Az így keletkezett (IV) általános képletű piperidil-amin-származék acilezése önmagában ismert módon, a szekundér aminok N-acilezésének szokásos reakciókörülményei között kerül lefolytatásra. Az eljárás első két lépésének, a piperidon-származék aminnal való reagáltatásának és a piperidilén-vegyület redukálásának együttes hozama a kiinduló piperidontra számítva 55–70%, míg a harmadik, acilezési reakció 85–90%-os teljesítményével adja a kívánt végterméket; tehát míg a fent idézett ismert eljárással, a kiinduló piperidinvegyületre számítva legfeljebb 15–20%-os összhozam volt elérhető, addig a találmányunk szerinti eljárás ugyancsak a kiinduló piperidonszármazékokra számítva 47–53% összhozammal adja a kívánt végterméket.

A találmány szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek ismert előállításí módjától tehát elsősorban abban különbözik, hogy kiindulóanyagként 1-benzil-4-piperidon helyett 1-(β -helyettesített etil)-4-piperidont reagáltatunk az R_1-NH_2 primér aminnal; ennek következtében nincsen szükség a közbelső termék katalitikus hidrogénezés útján történő debenzilezésére és az ezt követő alkilezésre a szintézis végén, mert a találmány szerinti kapott közbelső termék a piperidingyűrű nitrogénatomján már tartalmazza a végtermék kívánt β -helyettesített etilcsoportját.

A találmány szerinti eljárásban közbelső termékként keletkező (IV) általános képletű vegyületek általában új, az irodalomban le nem írt termékek; ugyancsak újak (az alábbi táblázatban 6. sz. alatt említett vegyület kivételével) az általunk előállított és csatolt rajz szerinti (V) általános képlettel — ahol R_1 és R_2 , R_3 a táblázatban megadott jelentésűek — jellemezhető ilyen vegyületek. Mindezek a vegyületek, amelyeknek a fizikai állandóit és elemzési adatait az alábbi táblázatban foglaltuk össze, az alább közölt példákban ismertetett eljárással állíthatók elő, a kívánt helyettesítőknél megfelelő kiindulóanyagokból.

A találmány szerinti eljárás gyakorlati kivitelezési módjait közelebbről az alábbi példák szemléltetik.

1. példa:

81,0 g 1-(β -feniletül)-4-piperidont 30,6 g anilint, 0,1 g p-toluolszulfonsavat 600 ml xilolban 3 óráig forralunk. A reakció során keletkezett vizet vízelválasztó feltétellel leválasztjuk. A kapott N-[1-(β -feniletül)-4-piperidilén] anilin oldatát 30 C°-ra lehűtjük és 55 g fémnátriumot tartalmazó 400 ml toluolhoz öntjük. Keverés közben 2 óra alatt 300 ml etanolt csepegtetünk az elegyhez oly ütemben, hogy a hőmérséklet 60 C° legyen. Ezután a fém-nátrium teljes oldódásáig forraljuk, majd 30 C°-ra visszahűtjük és 140 g jégecetet csepegtetünk be. A keletkező Na-acetátot 300 ml vízzel feloldjuk, a szerves fázist elválasztjuk és 2x300 ml vízzel extraháljuk. Káliumkarbonáttal szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 70 ml etanollal átkristályosítjuk. Nyeredék 55 g N-[1-(β -feniletül)-4-piperidil] anilin. Olvadáspontja 99 C°, termelés az 1-(β -feniletül)-4-piperidontra vonatkoztatva 65,5%.

A bázisból képzett dihidroklonid olvadáspontja 193 C°, tisztasága jégecetes perklórsavval titrálva 99,5%. A kapott 55 g N-[1-(β -feniletül)-4-piperidil] anilint 30,6 g propionsavanhidriddel és 330 ml toluollal 7 óráig forraljuk, 20–25 C°-ra visszahűtjük, majd 11,7 g NaOH 130 ml vízes oldatával extraháljuk. A szerves fázist 100 ml vízzel mossuk, majd káliumkarbonáttal szárítjuk és vákuumban oldószertmentesítjük. Az olajos maradékot 330 ml petroléterben forralással oldjuk, aktívszénrel derítjük és 0 C° alá lehűtjük. A kivált kristályokat szűrjük, szárítjuk. Nyeredék 59 g N-[1-(β -feniletül)-4-piperidil] propionanilid. Olvadáspont 84–85 C°, tisztaság jégecetes perklórsavval titrálva 100%, termelés az N-[1-(β -feniletül)-4-piperidil] anilinre vonatkoztatva 90%.

2. példa:

Az 1. példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy 24,1 g ecetsavanhidridet használunk. Nyeredék 59,4 g N-[1-(β -feniletül)-4-piperidil] acetanilid. Olvadáspont 96–97 C°, tisztaság jégecetes közegben perklórsavval titrálva 99,6%, termelés az N-[1-(β -feniletül)-4-piperidil] anilinre vonatkoztatva 87%.

3. példa:

Az 1. példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az 1-(β -feniletül)-4-piperidon helyett 46,5 g 1-(n-butül)-4-piperidont vettünk. A redukció után kapott nyers N-[1-(n-butül)-4-piperidil] anilinból 300 ml absz. éteres oldatban, sósavgáz bevezetéssel sósavas sóit képeztünk. Nyeredék 61,3 g N-[1-(n-butül)-4-piperidil] anilin-hidroklorid, olvadáspontja 211 C°, tisztaság jégecetes közegben perklórsavval titrálva 99,6%, termelés az 1-(n-butül)-4-piperidontra vonatkoztatva 67%. A kapott 61,3 g sósavas só 300 ml 60–70 C°-os vízzel készült oldatát 10%-os nátrionlúgoldattal pH 8–9 értékre lúgosítottuk,

Táblázat

R ₁	R ₂	R ₃	Op. C° (k) Bázis 2HCl	Összegképlet	C% Sz	H% Sz	N% Sz	O Sz	T
1	C ₆ H ₅ — C ₆ H ₅ —	H—	99—100 198°	C ₁₀ H ₂₄ N ₂	81,41 91,60	8,61 8,72	9,93 10,11		
2	C ₆ H ₅ — 2CH ₃ —C ₆ —H ₄ —	H—	63 247	C ₂₀ H ₃₆ N ₂	81,60 81,53	8,90 9,99	9,50 9,57		
3	C ₆ H ₅ — 4CH ₃ —C ₆ —H ₄ —	H—	59—60 236— 237	C ₂₀ H ₃₆ N ₂	81,60 81,42	8,90 9,65	9,50 9,63		
4	C ₆ H ₅ — 2CH ₃ O—C ₆ H ₄ —	H—	olaj 203	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O	77,43 77,51	8,39 8,47	9,02 9,16	5,15 5,32	
5	C ₆ H ₅ — 4CH ₃ O—C ₆ H ₄ —	H—	94—96 217— 220	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O	77,43 77,52	8,39 8,42	9,02 9,06	5,15 5,38	
6	C ₆ H ₅ — —CH ₂ —CH ₂ —C ₆ H ₅	H—	25—30 324 szubl.	C ₂₁ H ₂₈ N ₂	81,76 81,57	9,15 9,21	9,09 9,18		
7	C ₆ H ₅ — —(CH ₂) ₃ CH ₃	H—	olaj 295 szubl.	C ₁₇ H ₂₈ N ₂	78,40 73,32	10,33 10,96	10,77 10,92		
8	C ₆ H ₅ — C ₆ H ₅ —	H—	45—46 211	C ₁₅ H ₂₄ N ₂	77,40 77,53	10,40 10,52	10,20 10,35		
9	C ₆ H ₁₁ (ciklo- hexil)	C ₆ H ₅ —	97 222	C ₁₉ H ₂₀ N ₂	79,60 79,48	10,56 10,78	9,84 9,95		
10	C ₆ H ₅ — CH ₂ —CH ₂ —C ₆ H ₅	$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \end{matrix}$	olaj 180— 183	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O	79,10 79,02	8,83 8,98	7,69 7,79	4,39 4,11	
11	C ₆ H ₅ — C ₆ H ₅ —	$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \end{matrix}$	olaj 214	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O	75,00 75,11	9,76 9,88	9,70 9,85	5,54 5,72	

157325

6

+5 C°-ra visszahűtve 1—2 órai állás után a kivált olajos bázis megszilárdul. A vizes anyalúgtól megszűntük, szárítottuk. Nyeredék 44,1 g N-[1-(n-butil)-4-piperidil] anilin, olvadáspont 45—46 C°, tisztaság jégecetes közegben perklórsavval titrálva 99,2%, termelés N-[1-(n-butil)-4-piperidil] anilin dihidrokloridra vonatkoztatva 95%. A kapott 44,1 g bázist az 1. példában ismertetett módon acilezzük, azzal az eltéréssel, hogy 29,5 g propionsavanhidridet alkalmaztunk. A toluolos oldat bepárlásával kapott olajos terméket 500 ml absz. éterben oldottuk, sósavas etilalkohollal sőt képeztünk, a kivált kristályokat szűrtük, szárítottuk. Nyeredék 57,7 g N-[1-(n-butil)-4-piperidil] propionamid-HCl. A nyers sósavas sőt 150 ml forró etanolban oldottuk, oldódás után 350 ml forró diizopropiléterrel elegyítettük és az elegyből kristályosítottuk. Nyeredék 46,2 g N-[1-(n-butil)-4-piperidil] propionamid-HCl. Tisztaság jégecetes közegben perklórsavval titrálva 99,6%, olvadáspont 214 C°, termelés az N-[1-(n-butil)-4-piperidil] anilinnal vonatkoztatva 72%.

A sósavas sóból felszabadított bázis szobahőfokon olaj.

4. példa:

Az 1. példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az N-[1-(β -feniletíl)-4-piperidilén] anilin redukciójához etilalkohol helyett 400 ml izopropanolt vettünk. Nyeredék 53 g N-[1-(β -feniletíl)-4-piperidil] anilin. Olvadáspont 98 C°, tisztaság jégecetes közegben perklórsavval titrálva 99,0%, termelés az 1-(β -feniletíl)-4-piperidonra vonatkoztatva 63,1%.

5. példa:

Az 1. példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az N-[1-(β -feniletíl)-4-piperidilén] amin származék képzéséhez anilin helyett 30 g n-butilamint vettünk, 3 óráig visszafolyó hűtő alatt forraltuk, majd vízleválasztó feltétellel a reakcióban keletkező vizet kidesztáltuk. A redukció eredményeképpen kapott bázis olaj, melyből a dihidroklorid sőt a 3. példa szerint nyertük ki. Nyeredék 56,0 g N-[1-(β -feniletíl)-4-piperidil] n-butilamin dihidroklorid. 295 C°-on szublimál. Tisztaság jégecetes közegben perklórsavval titrálva 99,7%, termelés az 1-(β -feniletíl)-4-piperidonra vonatkoztatva 56,0%.

A sósavas sóból felszabadított bázis szobahőfokon olaj. A bázisfelszabadítást és az acilezést a 3. példa szerint végeztük, azzal az eltéréssel, hogy egy nagyságrenddel kevesebb anyagot használtunk, 4,95 g N-[1-(β -feniletíl)-4-piperidil] n-butilamin bázist és 2,96 g propionsav-

anhidridet vettünk, a nyers sósavas só átkristályosítását 15 ml acetontól végeztük. Nyeredék 6,7 g N-[1-(β -feniletíl)-4-piperidil] n-butil-propionamid-HCl. Tisztaság jégecetes közegben perklórsavval titrálva 100%, olvadáspont 191—192 C°, termelés az N-[1-(β -feniletíl)-4-piperidil] n-butilaminra vonatkoztatva 85%.

A sósavas sóból felszabadított bázis szobahőfokon olaj.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás az (I) általános képletű N-[1-(β -helyettesített etil)-4-piperidil]-alkánsavamidok előállítására — e képletben

R₁ alkil-, cikloalkil- vagy fenil-csoportot,
R₂ alkil-, aralkil-, fenil-, alkilfenil- vagy alkoxifenil-csoportot,
R₃ alkilcsoportot képvisel —

azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű 1-(β -helyettesített etil)-4-piperidont — ahol R₁ jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — valamely az előállítani kívánt (I) képletű vegyület R₂ csoportját tartalmazó R₂-NH₂ általános képletű primér aminnal reagáltatjuk, a kapott (III) általános képletű N-[1-(β -helyettesített etil)-4-piperidilén]-amint — ahol R₁ és R₂ jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — alkoholos közegben alkálifémekkel a megfelelő (IV) általános képletű N-[1-(β -helyettesített etil)-4-piperidil]-aminná redukáljuk és ezt valamely szerves savanhidriddel vagy savhalogeniddel a kívánt (I) általános képletű végtermékké acilezzük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az 1-(β -szubsztituált etil)-4-piperidon és primér amina reakcióját toluolos vagy xilolos közegben p-toluolszulfonsav katalizátor jelenlétében forralva végezzük.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az N-[1-(β -szubsztituált etil)-4-piperidilén] amin származékot közvetlenül annak előállítási reakcióelegyében redukáljuk.

4. Az 1—3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja azzal jellemezve, hogy a redukcióhoz alkálifémként nátriumot, alkoholként pedig etilalkoholt használunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az N-[1-(β -szubsztituált etil)-4-piperidil] amin származékot toluolos közegben alkánsavanhidriddel forralva acilezzük.

1 rajz, 5 képlet

